

Set	Items	Description
S1	1	AN='JP 1998269204'
S2	2	AN='JP 98269204'
S3	2	S1 OR S2

3/5/1 (Item 1 from file: 351)
 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
 (c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0010072695
 WPI ACC NO: 2000-378973/
 XRAM Acc No: C2000-114901
Manufacture of optical active α hydroxy ketone for use in pharmaceuticals and agrochemicals, involves adding aldehyde into culture of microorganism with pyruvic acid producing ability

Patent Assignee: TORAY IND INC (TORA)

Inventor: MIYATA R

Patent Family (1 patents, 1 countries)

Patent			Application			
Number	Kind	Date	Number	Kind	Date	Update
JP 2000093189	A	20000404	JP 1998269204	A	19980924	200033 B

Priority Applications (no., kind, date): JP 1998269204 A 19980924

Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
JP 2000093189	A	JA	6	0	

Alerting Abstract JP A

NOVELTY - Manufacture of optical active α hydroxy ketone involves adding an aldehyde into culture solution of a microorganism having pyruvic acid producing ability. DETAILED DESCRIPTION - Manufacture of optical active α hydroxy ketone of formula (I) comprises adding an aldehyde of formula (II) into the culture solution: R1-CH(OH)-CO-CH₃ (I); and R1-CHO; R1 = 1-10C alkyl, furyl, phenyl (optionally substituted), thio phenyl or naphthyl. AN INDEPENDENT CLAIM is also included for the manufacture of I-ephedrine which involves converting L-phenyl acetyl carbinol.

USE - As raw material for various pharmaceuticals and agrochemicals, for manufacture of I-ephedrine useful as a pharmaceutical intermediates and as flavoring agents.

ADVANTAGE - The manufacture of optical active α hydroxy ketone is economical. It is obtained in high yield with few contents of alcohol by product.

Title Terms/Index Terms/Additional Words: MANUFACTURE; OPTICAL; ACTIVE; HYDROXY; KETONE; PHARMACEUTICAL; AGROCHEMICAL; ADD; ALDEHYDE; CULTURE; MICROORGANISM; PYRUVIC; ACID; PRODUCE; ABILITY

Class Codes

International Classification (Main): C12P-007/26
 (Additional/Secondary): C07C-043/18, C12P-017/04, C12P-007/26, C12R-001/72, C12R-001/88

File Segment: CPI

DWPI Class: B05; C03; D16; D23; E19

Manual Codes (CPI/A-M): B10-E04D; C10-E04D; D05-C; D05-C09; E10-E04F

3/39/2 (Item 1 from file: 345)
DIALOG(R)File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat
(c) 2006 EPO. All rts. reserv.

15976162

Basic Patent (No,Kind,Date): JP 2000093189 A2 20000404 <No. of Patents:
001>

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applic No	Kind	Date
JP 2000093189	A2	20000404	JP 98269204	A	19980924

(BASIC)

Priority Data (No,Kind,Date):
JP 98269204 A 19980924

PATENT FAMILY:

JAPAN (JP)

Patent (No,Kind,Date): JP 2000093189 A2 20000404
PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE ALPHA-HYDROXYKETONE (English)
Patent Assignee: TORAY INDUSTRIES
Author (Inventor): MIYATA REIKO
Priority (No,Kind,Date): JP 98269204 A 19980924
Applic (No,Kind,Date): JP 98269204 A 19980924
IPC: * C12P-007/26; C07C-043/18; C12P-017/04; C12R-001-72; C12R-001-88
CA Abstract No: * 132(18)235973C; 132(18)235973C
Derwent WPI Acc No: * C 2000-378973; C 2000-378973
Language of Document: Japanese

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-93189
(P2000-93189A)

(43) 公開日 平成12年4月4日 (2000.4.4)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマート* (参考)
C 1 2 P 7/26		C 1 2 P 7/26	4 B 0 6 4
C 0 7 C 43/18		C 0 7 C 43/18	4 H 0 0 6
// C 1 2 P 17/04		C 1 2 P 17/04	
(C 1 2 P 7/26			
C 1 2 R 1:72)			

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-269204	(71) 出願人	000003159 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
(22) 出願日	平成10年9月24日 (1998.9.24)	(72) 発明者	宮田 令子 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東 レ株式会社名古屋事業場内
		Fターム(参考)	4B064 AC32 AC39 AE45 CA06 CC03 CD05 DA01 DA11 4H006 AA02 AC52 AC81 BJ50 BN10 BU32

(54) 【発明の名称】 光学活性 α -ヒドロキシケトンの製造方法

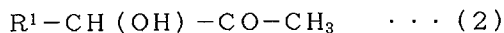
(57) 【要約】

【課題】高収率で、光学活性 α -ヒドロキシケトンを得る。

【解決手段】ヒルビン酸生産能を有する微生物を培養して、式(1)



(ここで、 R^1 は、炭素数1から10のアルキル基、フェニル基、フリル基、チオフェニル基、置換フェニル基またはナフチル基を表す。)で表されるアルデヒドを培養液中に添加することを特徴とする式(2)



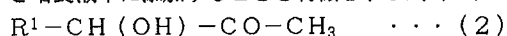
(ここで、 R^1 は、炭素数1から10のアルキル基、フェニル基、フリル基、チオフェニル基、置換フェニル基またはナフチル基を表す。)で表わされる光学活性 α -ヒドロキシケトンを製造する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビルビン酸生産能を有する微生物を培養して、式(1)



(ここで、 R^1 は、炭素数1から10のアルキル基、フェニル基、フリル基、チオフェニル基、置換フェニル基またはナフチル基を表す。)で表されるアルデヒドを培養液中に添加することを特徴とする式(2)



(ここで、 R^1 は、炭素数1から10のアルキル基、フェニル基、フリル基、チオフェニル基、置換フェニル基またはナフチル基を表す。)で表わされる光学活性 α -ヒドロキシケトン

の製造方法。
【請求項2】 請求項1において、培養液より前記式(2)で表わされる光学活性 α -ヒドロキシケトン

を採取することを特徴とする光学活性 α -ヒドロキシケトンの製造方法。
【請求項3】 ビルビン酸生産能を有する微生物を培養して、得られた菌体、もしくはそれらの処理物を用いる請求項1記載の光学活性 α -ヒドロキシケトンの製造方法。

【請求項4】 ビルビン酸生産能を有する微生物がトルロプシス属またはキャンディダ属に属する酵母であることを特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記載の光学活性 α -ヒドロキシケトン類の製造方法。

【請求項5】 トルロプシス属またはキャンディダ属に属する微生物がトルロプシス・グラブラータ、トルロプシス・キャンディダまたはキャンディダ・メタノロベッセンズであることを特徴とする請求項4に記載の光学活性 α -ヒドロキシケトン類の製造方法。

【請求項6】 請求項1～5のいずれか1項において、光学活性 α -ヒドロキシケトンが α -フェニルアセチルカルビノールである光学活性 α -ヒドロキシケトンの製造方法。

【請求項7】 請求項6記載の方法で得られた α -フェニルアセチルカルビノールを変換することを特徴とする1-エフェドリンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、光学活性 α -ヒドロキシケトンおよび、1-エフェドリンの製造方法に関する。光学活性 α -ヒドロキシケトンは、各種医薬品香料などの重要な合成原料であり、さらに安価に製造し得れば、種々の合成原料に使用され得る。また、1-エフェドリンは医薬品中間体などとして有用な物質である。

【0002】

【従来の技術】 光学活性 α -ヒドロキシケトンの1種である α -フェニルアセチルカルビノールは、古くは、ベンズアルデヒドからパン酵母により生成するノイベルグ法

やベンズアルデヒドとアセトアルデヒドまたはビルビン酸からサッカロマイセス属及びキャンディダ属などの酵母やザイモナス属の細菌などにより生成することが知られている。(Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol., 16(1), 35-38(1982)、W09004631, Biocatalysis, 1(4), 321-31(1988)など)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、かかる従来法は収率、収量の点で満足いくものではなく、アルコールなどの副生物が多かった。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記問題を解決するため、さらに生産性の高い光学活性 α -ヒドロキシケトンの製法について鋭意研究した結果、ビルビン酸の生産能を有する微生物を用いることにより、光学活性 α -ヒドロキシケトンの蓄積濃度、生成収率が著しく向上することを見出し本発明に到達した。すなわち、本発明はビルビン酸の生産能を有する微生物を培養して、前記式(1)で表されるアルデヒドを培養液中に添加することを特徴とする前記式(2)で表される光学活性 α -ヒドロキシケトンの製造方法、および、この方法で得られる α -フェニルアセチルカルビノールを変換する1-エフェドリンの製造方法である。

【0005】 本発明の特徴は、微生物により、ビルビン酸を生成させ、この培地中にアルデヒド類を加えることにより、常温で、高収量で目的物の光学活性 α -ヒドロキシケトン類を生成するところにある。さらに、具体的に説明すると、ビルビン酸高生産微生物自体によって糖質などの炭素源からビルビン酸生成させながらアセトアルデヒドを生成させ、微生物のみならず生物一般にとって毒性が高いアセトアルデヒドの生成濃度を人工的に添加してコントロールする必要がない。つまり、ビルビン酸高生産微生物の生育、代謝を害することなく糖質などの炭素源からビルビン酸生成させアセトアルデヒドを産生し、ビルビン酸デカルボキシラーゼの働きにより、培養液中に添加するアルデヒド類に対応する光学活性 α -ヒドロキシケトン

【0006】

【発明の実施の形態】 本発明に使用する微生物は、ビルビン酸生産能を有する微生物であるならばいずれでもよい。ここで、ビルビン酸生産能を有する微生物とは、表1に示す組成の培地5mlに微生物を一白金耳菌とし、30℃で24時間振とう培養し、培地中にビルビン酸が10g/l以上蓄積する微生物が好ましい。

【0007】

【表1】

表1

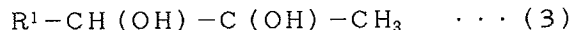
成分	濃度
グルコース	115g/l
硫酸	5g/l
ポリペプトン	0.5g/l
ニコチン酸	1mg/l
チアミン塩酸塩	0.02mg/l
炭酸カルシウム	40g/l

【0008】微生物としては、トルロブシス属またはキャンディダ属に属する微生物が好ましく、さらに好ましくは、トルロブシス・グラブラータ、トルロブシス・キャンディダ、キャンディダ・メタノロベッセンスである。具体的には、特願平10-190591、特願平10-190592に記載された微生物などが好ましく使用でき、トルロブシス・グラブラータ (*Torulopsis glabrata*) P120-5a (FERM P-16745)、トルロブシス・グラブラータ (*Torulopsis glabrata*) B26 (FERM P-16744)、トルロブシス・グラブラータ (*Torulopsis glabrata*) IF0 0005、トルロブシス・グラブラータ (*Torulopsis glabrata*) A0A8- (FERM BP-1427)、トルロブシス・グラブラータ (*Torulopsis glabrata*) P95-21 (FERM P-10652) トルロブシス・グラブラータ (*Torulopsis glabrata*) X-15 (FERM BP-1423)、トルロブシス・キャンディダ (*Torulopsis candida*) TR-4532 (FERM P-14599)、または、キャンディダ・メタノロベッセンス ATCC26176などが挙げられる。また、ビルビン酸を生産する能力があれば、他に薬剤に対する耐性、栄養要求性などの性質があってもよく、ビルビン酸を生産能力がある微生物はすべて本発明に含まれるものである。

【0009】変異株を誘導する場合は、親株を紫外線照射するか、あるいは変異誘発剤 (たとえばN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、エチルメタンスルホン酸など) で処理した後、親株が生育できないような濃度の有効な薬剤を含む固体培地で生育可能な菌株を採取すればよい。

【0010】本発明における培養方法について説明する。培地は、炭素源、窒素源、無機イオンおよび必要に応じてその他の有機微量成分を含有する通常の培地である。

【0011】炭素源としては、グルコース、フラクトース、糖蜜などの糖類、フマル酸、クエン酸、コハク酸のごとき有機酸、メタノール、エタノール、グリセロールのごときアルコール類などを1~15%、窒素源として、酢酸アンモニウムのごとき有機アンモニウム塩、硫



(ここで、 R^1 は、炭素数1から10のアルキル基、フェニル基、フリル基、チオフェニル基、置換フェニル基またはナフチル基を表す。) で表されるアルコールの含有量が少なく、産業上極めて有用である。

酸アンモニウム、塩化アンモニウム、リン酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、のごとき無機アンモニウム塩、アンモニアガス、アンモニア水、尿素等を0.1~4.0%、有機微量成分としては、ビオチン等の被要求性物質が0.000001%~0.1%、また必要に応じて、コーンステーパー、ペプトン、酵母エキス等0~5%をそれぞれ適当に含有する培地が用いられる。これらの他に、リン酸カリウム、硫酸マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、硫酸亜鉛、硫酸銅、硫酸第1鉄、等が微量成分として添加される。さらに、必要に応じてチアミン、ナイアシン、ピリドキシン、ビオチンなどの要求ビタミン、またはこれらを含有する酵母エキス、コーンステーパー、その他の天然物を添加した培地を使用すればよい。好ましくは消泡剤なども添加し、培養条件の安定化をはかる。培養は通常、好気条件で行う。

【0012】培養中は、ビルビン酸の生成蓄積に伴い、pHの低下が起こるので炭酸カルシウム、苛性ソーダ、苛性カリなどのアルカリでpH3~8.5に調節することが有効である。

【0013】この培養物に、前記式(1)で表されるアルデヒド類を、好ましくは0.5~5重量%、さらに好ましくは1~2重量%を添加する。その後、好ましくは5~72時間、さらに好ましくは10~40時間更に培養を続ける。

【0014】光学活性 α -ヒドロキシケトンの好ましい精製方法を説明する。培養が完了した時点で反応液を冷却した後エーテルで3回抽出する。このエーテル15ml中の一テル抽出液を硫酸ソーダで脱水し、エーテル抽出液を濃縮する。その後、減圧で蒸留し、5mmHg70~90°Cの留分を集める。

【0015】またビルビン酸生産能を有する微生物を培養して、得られた菌体、もしくはのそれらの処理物 (例えば固定化菌体など) を用いて上記記載の方法でアルデヒド類を添加して生成させることもできる

【0016】使用するアルデヒド類は、式(1)



(ここで、 R^1 は、炭素数1から10のアルキル基、フェニル基、フリル基、チオフェニル基、置換フェニル基またはナフチル基を表す。) で表わされるものならばいずれでも良く、所望する光学活性 α -ヒドロキシケトンに対応するものを用いる。例えば、ベンズアルデヒド、プロピオンアルデヒド、フェニルアセトアルデヒド、ケイ皮アルデヒド、フラフルなどが挙げられる。

【0017】本発明の方法により得られる光学活性 α -ヒドロキシケトンは、副生物の式(3)



【0018】また本発明の製造方法により得られた1-フェニルアセチルカルビノールから通常用いられる合成方法により、1-エフェドリンを製造することができる。

【0019】

【実施例】実施例1

表3に示す菌株を各々YCB培地5mlに一白金耳植菌し、30℃で、24時間振とうして前培養した。予め115℃10分蒸気滅菌した表2に示す組成の培地50mlを含む500ml容の三角フラスコに植え継ぎ、180rpm、振幅30cmの条件下で45時間培養した。その間(総量5.0重量%)を0.1mlずつ10時間かけて滴下添加し、培養した培養上清液のL-フェニルアセチルカルビノールの濃度をHPLCで分析した結果を表3に示す。

【0020】

【表2】

表2

成分	濃度
グルコース	115g/l
硫酸	5g/l
ポリペプトン	0.5g/l
ニコチン酸	1mg/l
チアミン塩酸塩	0.02mg/l
炭酸カルシウム	40g/l

【0021】

【表3】

表3

	L-PAC蓄積量(g/l)*1	収率(%)*2
トルロプシス・グラブラータ B26	30.2	70.1
トルロプシス・グラブラータ P95-21	25.1	58.1
トルロプシス・グラブラータ AOA8	19.5	45.2
キャンディダ・メタノロベツセス ATCC26176	15.2	35.2

*1 L-PAC: L-フェニルアセチルカルビノール

*2 培養系に添加した総ベンズアルデヒドに対するモル収率

【0022】実施例2

表4に示す菌株を用い、
のかわりに桂皮
を用いる以外は、実施例1と同様に実験し、生成したL-1-フェニル-3-ヒドロキシ-1-ペンテン

-4-オンの濃度をHPLCで分析した結果を表4に示す。

【0023】

【表4】

表4

	L-PHP蓄積量(g/l) * 3	収率(%) * 4
トルロブシス・グラブラータ B26	15.3	34.9
トルロブシス・グラブラータ P120-5a	20.1	45.8
トルロブシス・グラブラータ AOA8	12.1	27.6
キャンディダ・メタノロベツセス ATCC26176	5.1	11.6

* 3 L-PHP: L-1-フェニル-3-ヒドロキシ-1-ペンテン-4-オン

* 4 培養系に添加した総桂皮アルデヒドに対するモル収率

【0024】実施例3

表5に示す菌株を用い、のかわりにフルフラールを用いる以外は、実施例1と同様に実験、生成したL-1-(2-フリル)-2-ケトプロパノールの濃

度をHPLCで分析した結果を表5に示す。

【0025】

【表5】

表5

	L-FKP蓄積量(g/l) * 5	収率(%) * 6
トルロブシス・グラブラータ B26	23.1	60.2
トルロブシス・グラブラータ P120-5a	11.5	29.8
トルロブシス・グラブラータ P95-21	19.1	49.8
キャンディダ・メタノロベツセス ATCC26176	3.5	9.1

* 5 L-FKP: L-1-(2-フリル)-2-ケトプロパノール

* 6 培養系に添加した総フルフラールに対するモル収率

【0026】実施例4 (1-エフェドリンの製造)

実施例1で得られたトルロブシス・グラブラータ (Torulopsis glabrata) B26の培養上清液を冷却した後、同量のエーテルで抽出を2回行い、エーテル層を硫酸ソーダで脱水した後、減圧濃縮して得られたL-フェニルアセチルカルビノール約5gを得た。次に、先に取得したフェニルアセチルカルビノール1.5gが入ったエーテル溶液15mlに、10%メチルアミンエタノール溶液5.0gを加え、-76℃に冷却し、ジंकボロハイドライ

ド20mmolを加え、還元を行った。室温に戻した後、10%塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテル層を分離した。エーテル層をHPLCで分析した結果、1-エフェドリンが確認された。

【0027】

【発明の効果】本発明によれば、高収率で、光学活性 α -ヒドロキシケトンを得ることが出来る。さらに、得られた光学活性 α -ヒドロキシケトンは、副生物であるアルコールの含有量が少ない。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

(参考)

(C 1 2 P 7/26

C 1 2 R 1:88)

(C 1 2 P 17/04

C 1 2 R 1:72)

(C 1 2 P 17/04

C 1 2 R 1:88)